

PENT COOPERATION TREA

PCT

NOTIFICATION OF ELECTION
(PCT Rule 61.2)

From the INTERNATIONAL BUREAU

To:

Assistant Commissioner for Patents
United States Patent and Trademark
Office
Box PCT
Washington, D.C.20231
ETATS-UNIS D'AMERIQUE

Date of mailing: 23 March 2000 (23.03.00)	in its capacity as elected Office
International application No.: PCT/EP99/06015	Applicant's or agent's file reference: 51573AWOM1XX
International filing date: 18 August 1999 (18.08.99)	Priority date: 10 September 1998 (10.09.98)
Applicant: PRIEWE, Jörg et al	

1. The designated Office is hereby notified of its election made:

in the demand filed with the International preliminary Examining Authority on:

19 February 2000 (19.02.00)

in a notice effecting later election filed with the International Bureau on:

2. The election was

was not

made before the expiration of 19 months from the priority date or, where Rule 32 applies, within the time limit under Rule 32.2(b).

The International Bureau of WIPO 34, chemin des Colombettes 1211 Geneva 20, Switzerland Facsimile No.: (41-22) 740.14.35	Authorized officer: J. Zahra Telephone No.: (41-22) 338.83.38
---	---

PCTWELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation ⁷ : A61L 27/00	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 00/15270 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. März 2000 (23.03.00)
(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP99/06015 (22) Internationales Anmeldedatum: 18. August 1999 (18.08.99) (30) Prioritätsdaten: 198 43 254.2 10. September 1998 (10.09.98) DE (71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): SCHER- ING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-13342 Berlin (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): PRIEWE, Jörg [DE/DE]; Kunkelstrasse 11, D-13347 Berlin (DE). HELDMANN, Dieter [DE/DE]; Krefelder Strasse 3, D-10555 Berlin (DE). WINDT-HANKE, Fred [DE/DE]; Steinkirchener Strasse 34, D-13435 Berlin (DE). BERNDORFF, Dietmar [DE/DE]; Eichenallee 42a, D-16540 Hohen Neuendorf (DE).	(81) Bestimmungsstaaten: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT, LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK, SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, europäisches Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht.</i>	

(54) Title: COATED MEDICAL DEVICES AND IMPLANTS

(54) Bezeichnung: BESCHICHTETE MEDIZINISCHE GERÄTE UND IMPLANTATE

(57) Abstract

The invention relates to medical implants, comprising a support that is coated with a polymer or a mixture of polymers, characterized in that the polymer mixture contains a polycyanacrylic acid ester or a polymethylene malonic acid ester. The invention also relates to the use of polymers made from cyanacrylates and/or methylene malonic acid esters for coating medical devices and implants for the prevention of cell proliferation.

(57) Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft medizinische Implantate, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren oder einem Polymergemisch beschichtet ist, und die dadurch gekennzeichnet sind, daß das Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen Polymethylenmalonsäureester enthält. Die Erfindung betrifft weiterhin die Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder Methylenmalonsäureestern zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche die Proliferation von Zellen verhindern.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AL	Albanien	ES	Spanien	LS	Lesotho	SI	Slowenien
AM	Armenien	FI	Finnland	LT	Litauen	SK	Slowakei
AT	Österreich	FR	Frankreich	LU	Luxemburg	SN	Senegal
AU	Australien	GA	Gabun	LV	Lettland	SZ	Swasiland
AZ	Aserbaidschan	GB	Vereinigtes Königreich	MC	Monaco	TD	Tschad
BA	Bosnien-Herzegowina	GE	Georgien	MD	Republik Moldau	TG	Togo
BB	Barbados	GH	Ghana	MG	Madagaskar	TJ	Tadschikistan
BE	Belgien	GN	Guinea	MK	Die ehemalige jugoslawische Republik Mazedonien	TM	Turkmenistan
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	ML	Mali	TR	Türkei
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	MN	Mongolei	TT	Trinidad und Tobago
BJ	Benin	IE	Irland	MR	Mauretanien	UA	Ukraine
BR	Brasilien	IL	Israel	MW	Malawi	UG	Uganda
BY	Belarus	IS	Island	MX	Mexiko	US	Vereinigte Staaten von Amerika
CA	Kanada	IT	Italien	NE	Niger	UZ	Usbekistan
CF	Zentralafrikanische Republik	JP	Japan	NL	Niederlande	VN	Vietnam
CG	Kongo	KE	Kenia	NO	Norwegen	YU	Jugoslawien
CH	Schweiz	KG	Kirgisistan	NZ	Neuseeland	ZW	Zimbabwe
CI	Côte d'Ivoire	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	PL	Polen		
CM	Kamerun	KR	Republik Korea	PT	Portugal		
CN	China	KZ	Kasachstan	RO	Rumänien		
CU	Kuba	LC	St. Lucia	RU	Russische Föderation		
CZ	Tschechische Republik	LI	Liechtenstein	SD	Sudan		
DE	Deutschland	LK	Sri Lanka	SE	Schweden		
DK	Dänemark	LR	Liberia	SG	Singapur		
EE	Estland						

Beschichtete medizinische Geräte und Implantate

Die Erfindung liegt auf dem Gebiet der Beschichtung medizinischer Geräte und
5 Implantate, welche zur Behandlung proliferativer Erkrankungen wie z.B. Tumoren oder
Erkrankungen aus dem atherosklerotischen Formenkreis eingesetzt werden.

Herz/Kreislauferkrankungen sind weitverbreitete Krankheiten in den Industrienationen.
Sie stellen eine der häufigsten Todesursachen dar. In den allermeisten Fällen werden
10 Herz/Kreislauferkrankungen durch die Atherosklerose hervorgerufen. Diese ist eine
entzündliche, fibroproliferative Erkrankung, die für 50% aller Todesfälle in den USA,
Europa und Japan verantwortlich ist (Ross 1993, Nature 362: 801-809). Mit ihrer
peripheren Ausprägung bedroht sie den Erhalt der Extremitäten, mit ihrer koronaren
Manifestation besteht das Risiko des tödlichen Herzinfarkts und mit supraortalem
15 Befall droht der Schlaganfall.

Eine Behandlung der Atherosklerose erfolgt derzeit auf unterschiedlichen Wegen. So
hat sich neben den konservativen Maßnahmen (z. B. die Senkung des
Cholesterinspiegels im Blut) und der Bypass-Operation, auch die mechanische
20 Dilatation (Angioplastie) sowie die intravasale Entfernung atheromatösen Gewebes
(Atherektomie) verengter Segmente in peripheren Arterien und den Koronarien als
Alternative im klinischen Alltag etabliert.

Wie nachfolgend ausgeführt, sind die genannten Methoden jedoch mit einer Vielzahl
25 von Nachteilen behaftet.

So wird der Wert mechanisch rekanalisierender Verfahren akut durch
Gefäßverschlüsse in Folge von Gefäßeinrissen und -dissektionen sowie akuten
Thrombosen beeinträchtigt (Sigwart et al. 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706). Der
30 langfristige Erfolg wird durch das Wiederauftreten von Einengungen (Restenosen)
gefährdet. So ergab die CAVEAT-Studie an 1012 Patienten, daß die Restenoserate
sechs Monate nach Intervention bei der koronaren Atherektomie 50% und bei der

koronaren Angioplastie sogar 57% betrug (Topol et al. 1993, N. Engl. J. Med. 329: 221-227). Weiterhin traten in dieser Studie in 7% der Atherektomie- und in 3% der Angioplastie-Patienten abrupte Gefäßverschlüsse auf. Nicolini und Pepine (1992, Endovascular Surgery 72: 919-940) berichten von einer Restenoserate zwischen 35 und 5 40% und einer akuten Verschlußrate von 4% nach angioplastischen Eingriffen.

Um diesen Komplikationen zu begegnen, wurden verschiedene Techniken entwickelt. Hierzu gehört die Implantation metallischer Endoprothesen (Stents), (Sigwart et al. 10 1987, N. Engl. J. Med. 316: 701-706; Strecker et al., 1990, Radiology 175: 97-102). Die Stentimplantation in großkalibrigen Arterien, z.B. bei Okklusionen in der Beckenachse hat bereits den Rang einer primär anzuwendenden Therapiemodalität erhalten. Der Einsatz von Stents in den Femoralarterien hat dagegen mit einer primären Offenheitsrate von 49% und einer Reokklusionshäufigkeit von 43% enttäuschende Ergebnisse gezeigt (Sapoval et al., 1992, Radiology 184: 833-839). 15 Ebenfalls unbefriedigende Resultate hauptsächlich bedingt durch Restenose, wurden mit bisher verfügbaren Stents in den Koronararterien erzielt (Kavas et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol 20: 467-474).

Alle bisherigen pharmakologischen und mechanischen Interventionen haben bis heute 20 die Restenose nicht verhindern können (Muller et al. 1992, J. Am. Coll. Cardiol. 19: 418-432).

Als Ursache für die nach mechanischen Eingriffen häufig auftretenden Restenosen wird angenommen, daß die Eingriffe eine Proliferation und Migration glatter 25 Muskelzellen in der Gefäßwand induzieren. Diese führen zu einer neointimalen Hyperplasie und den beobachteten Restenosen in den behandelten Gefäßabschnitten (Cascells 1992, Circulation 86: 723-729, Hanke et al. 1990, Circ. Res. 67: 651-659, Ross 1993, Nature 362: 801-809).

30 Ein alternatives Verfahren zur Behandlung von atherosklerotischen Erkrankungen wird von Sonobe et al. beschrieben (Sonobe et al., The International Journal of Artificial Organs, Vol. 20 (6): 1997, 319 – 326). Dieses Verfahren wird „Intracoronary Local

Adhesive Delivery Technique“ genannt, dabei handelt es sich um die lokale Applikation adhäsiver Agenzien an der Stelle der atherosklerotischen Läsion. Bevorzugt wird Cyanacrylat-Monomer an die Stelle der Läsion gebracht, das dort polymerisiert und im günstigsten Fall einen steifen Tunnel entlang der Arterienwand bildet. Diese Methode hat allerdings wesentliche Nachteile. Sie erfordert einerseits sehr viel Geschick des behandelnden Arztes, da Cyanacrylate in Gegenwart von Feuchtigkeit sehr schnell polymerisieren können. Daher muß sehr auf eine schnelle, sichere und trockene Arbeitsweise geachtet werden. Andererseits besteht die Gefahr, daß sich bereits polymerisiertes Cyanacrylat wieder von der Arterienwand löst oder kurz nach der Applikation ein Teil des Cyanacrylats abgeschwemmt wird, das sich später im feinen Geäst der Herzkratzgefäß festsetzt und somit einen Herzinfarkt auslösen kann. Weiter ist aus der Literatur seit langem bekannt, daß das monomere Cyanacrylat das Gewebe reizt (Tseng et al., Medical Application of Cyanoacrylates as Surgical Adhesives, Japanese Journal of Artificial Organs; 18(1): 409-413; 1989).

Es besteht daher die Aufgabe, medizinische Geräte und Implantate zur Verfügung zu stellen, die bei der Behandlung proliferativer Erkrankungen, wie z.B. der Atherosklerose oder Tumoren, eingesetzt werden können und mit Hilfe derer die Nachteile des Standes der Technik überwunden werden.

Diese Aufgabe wird durch die medizinischen Implantate gelöst, die in den Patentansprüchen beschrieben sind.

Es wurde gefunden, daß medizinische Implantate, die mit polymeren Gemischen beschichtet sind, welche Polymere aus Cyanacrylat (Polycyanacrylsäureester) oder Methylenmalonsäureester enthalten, überraschenderweise die Proliferation von glatten Muskelzellen oder Tumorzellen verhindern und somit zur Restenoseprophylaxe hervorragend geeignet sind. Besonders überraschend war hierbei der Befund, daß - wie in den Beispielen eindrucksvoll gezeigt - sehr kleine Mengen von polymerem Cyanacrylat ausreichen, um einen deutlichen antiproliferativen Effekt in den beiden untersuchten Zellkultur-Modellen (Tumorzellen und glatte Muskelzellen) zu bewirken.

Die oben genannten Nachteile bei der lokalen Applikation von Cyanacrylat-Monomer und anschließender Polymerisation im Blutgefäß treten bei den erfindungsgemäßen Implantaten nicht auf, da das Cyanacrylat nicht in monomerer, sondern in polymerer Form eingesetzt wird. Hierdurch ist sichergestellt, daß es bei der Verwendung der erfindungsgemäßen Implantate nicht zur unerwünschten Polymerbildung abseits der vorgesehenen Applikationsstelle kommen kann. Desweiteren treten die literaturbekannten Gewebereizungen durch das Monomer bei Verwendung der erfindungsgemäßen Implantate nicht auf. Darüberhinaus sind mögliche Anwendungsprobleme aufgrund der spontanen Neigung von Cyanacrylatmonomer zur Polymerisation in Anwesenheit von Feuchtigkeit - wie zum Beispiel das Verkleben der Applikationsbestecke - bei den erfindungsgemäßen Implantaten nicht möglich. Weiter ist die Haftung des Polymeren an der Oberfläche der Implantate wesentlich besser als an der Körperoberfläche der Implantationsstelle (z.B. eine luminale Arterienoberfläche). Dadurch wird das Embolierisiko durch sich ablösende Polymerteile vermieden.

Die Herstellung der erfindungsgemäßen Implantate erfolgt beispielsweise dadurch, daß ein Träger oder ein Implantat, wie z.B. ein Stent, oder der zu beschichtende Teil eines medizinischen Implantates in eine das Polymer enthaltende Lösung getaucht wird. Das Polymer bleibt nach dem Herausziehen auf dem Träger oder dem Implantat haften und trocknet an der Luft. Diese Art der Herstellung hat den Vorteil, daß die Beschichtung des Implantats unmittelbar vor der Implantation nach den Bedürfnissen des Patienten vom Arzt selbst ausgeführt werden kann. Zur besonders bequemen Handhabbarkeit kann die sterile Polymerlösung in einem speziellen Inkubationsgefäß als „Pre-Application-Kit“ zur Verfügung gestellt werden.

Eine weitere Variante zur Herstellung der erfindungsgemäßen Implantate ist die CVD-Technik (Chemical Vapour Deposition). Dabei wird das Cyanacrylat und/oder der Methylenmalonsäureester auf den Träger aufgedampft.

30

Als Träger kommen die handelsüblichen Stents infrage, wie z.B. ein Wiktor-Stent, ein Palmaz-Schatz-Stent oder ein Strecker-Stent. Die Stents können aus Metall (z.B.

Nirosta-Stahl) oder einem Polymer bestehen (z.B. aus Polyethylenterephthalat, Silikon, Polyurethanharstoff). Es ist auch möglich, Katheter und andere medizinische Geräte mit Polymeren, welche Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester enthalten, zu beschichten.

5

Die auf den Träger aufgebrachte Polymerschicht sollte zwischen 5 µm und 200 µm liegen. Bevorzugt sind Schichtdicken zwischen 20 µm und 150 µm.

10 Cyanacrylat oder Methylenmalonsäureester können ausschließlich zur Polymerisation und anschließender Beschichtung verwendet werden. Besonders bevorzugt wird n-Butyl-2-cyanoacrylat oder Cyanacrylatbutylester zur Polymerisation verwendet.

15 Es ist auch möglich, eines der Polymere aus Cyanacrylat oder Methylenmalonsäureester zusammen mit anderen Polymeren auf den Träger aufzubringen, wobei die anderen Polymere aus einer der nachfolgenden Substanzgruppen stammen:

20 Proteine (insbesondere Albumin, Gelatine, Fibrinogen, Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate (insbesondere quervernetzte Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene, Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly- ϵ -caprolacton, Polyorthoester, Polyurethane, Polyharstoff, Polyethylenterephthalat.

25

Weiter kann auch ein Polymergemisch aus Cyanacrylat und Methylenmalonsäureester zur Beschichtung verwendet werden.

30 Bei all diesen Polymermischungen sollte der Anteil an Cyanacrylat bzw. Methylenmalonsäureester in der auf das Implantat aufgebrachten Polymerschicht zwischen 100% und 10% liegen. Bevorzugt ist ein Gehalt an Cyanacrylat bzw.

Methylenmalonsäureester von 100% bis 75%. Besonders bevorzugt ist ein Gehalt an Cyanacrylat bzw. Methylenmalonsäureester von 100% bis 80%.

- Das Molekulargewicht der verwendeten Polymere liegt im Bereich von 1.000 bis
- 5 10.000.000 Dalton. Durch das Molekulargewicht des Polymeren kann dessen
Abbaugeschwindigkeit gesteuert werden. Des Weiteren können auch Substanzen, die
den Abbau des Polymeren beeinflussen, wie z.B. Kalziumcarbonat, in der
Polymermischung enthalten sein.
- 10 Weiter können die Polymergemische noch andere Zusatzstoffe wie z.B. Weichmacher
enthalten. Beispiele für Weichmacher sind u.a. nichtionische Tenside wie
Nonylphenoxy-Polyethylenoxid (Synperonic NP20), Octoxynol (Triton X-100) oder
Poloxamere (insbesondere Pluronic F127 oder Pluronic F68).
- 15 Die nachfolgenden Beispiele sollen den Erfindungsgegenstand verdeutlichen, ohne ihn
auf diese beschränken zu wollen.

Beispiel 1:

Herstellung von Polybutylcyanacrylat durch Polymerisation an Grenzflächen.

Auf den Boden einer Kristallisierschale aus Glas ($d = 47 \text{ cm}$) werden 5g

- 5 Butylcyanoacrylat (Sichel, Lot.No. 82902065) durch mehrmaliges Schwenken gleichmäßig verteilt. Das Polymerisat wird 2 Tage offen stehengelassen und dann in THF durch leichtes Erwärmen gelöst.

Beispiel 2:

- 10 Herstellung von Polybutylcyanacrylat durch Polymerisation in Ethanol / Wasser.

Zu 100 ml Ethanol/Wasser (50 %ig) werden 4 ml Butylcyanoacrylat (Sichel, Lot.No. 82902065) mit einer Spritze unter Rühren zugegeben.

- Nach zwei Stunden werden 100 ml Wasser zugesetzt und das Polymer über eine
15 Glasfritte filtriert und an der Luft getrocknet. Das Pulver wird mit etwa 50 ml
Methylenchlorid versetzt und gelöst. Das Methylenchlorid und der restlicher Alkohol
bzw. Wasser wird durch Eindampfen bei 50 °C entfernt. (Ausbeute 3.6 g)

Beispiel 3:

- 20 Zur Beschichtung einer Probe aus „medical grade“ Nirosta-Stahl mit dem nach Beispiel 1
hergestellten Polymer wird wie folgt vorgegangen:

1.) 50 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester hergestellt nach Beispiel 1 werden in einem
ml des Lösemittels Tetrahydrofuran (THF) durch 2 Stunden Rühren bei 40°

- 25 Celsius gelöst.

2.) Die mit THF gereinigte Probe des „medical grade“ Nirosta-Stahls“ wird mit einer
Geschwindigkeit von einem cm pro Sekunde durch die Öffnung des
Beschichtungsapparates gezogen, der die o.g. Polymerlösung enthält. Hierbei
scheidet sich ein dünner Film Polymerlösung auf der Oberfläche der Probe ab.

- 30 3.) Nach dem Evaporieren des Lösemittels aus der abgeschiedenen Polymerlösung
(Inkubation bei Raumtemperatur für 12 h) bleibt auf der Probe ein dünner Film aus
Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester zurück.

4.) Eine lichtmikroskopische Untersuchung ergibt eine Schichtdicke des abgeschiedenen Poly-2-cyanoacrylsäurebutytesterfilmes von ca. 30 µm.

Beispiel 4:

5 Die therapeutische Wirksamkeit einer nach Beispiel 3 mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester beschichteten „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe wird wie folgt gezeigt:

10 1.) LS174T-Zellen (Tumorzellen) werden in einer Standard Kulturschale in Kultur gebracht (DMEM-Medium mit 10% fötalem Kälberserum; 37° Celsius; 5% Kohlendioxid). Dieser Ansatz dient als Kontrolle **ohne** mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe.

15 2.) Eine nach Beispiel 1 mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe von 3 cm Länge wird mit einem sich extern an der Kulturschale befindlichem Magneten am Boden derselben fixiert. Danach wurden die kultivierten LS174T-Zellen in diese Kulturschale überführt.

20 3.) Analog zu 2.) wurde eine nicht mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester beschichtete „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe in ein Kulturgefäß eingebracht und dort magnetisch fixiert. Danach wurden die kultivierten LS174T-Zellen in diese Kulturschale überführt. Dieser Ansatz diente als Kontrolle **mit** „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe, jedoch **ohne** Beschichtung derselben mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester.

25 Der Zustand der Zellen in den Ansätzen 1.) bis 3.) wurde nach 24 h, 48 h und 72 h kontrolliert. Als Kriterium zur Bewertung des Zustandes der Zellkulturen diente die Ausbildung eines homogenen Zellrasens auf dem Boden der Kulturflaschen.

30 Es ergaben sich folgende Befunde:
In dem unter 1.) beschriebenen Ansatz vermehrten sich die Zellen normal und bildeten einen „nahezu homogenen“ Zellrasen.

In dem unter 2.) beschriebenen Ansatz war der Zustand der Zellkultur nach 24 h deutlich schlechter. Es hatte sich kein „nahezu homogener“ Zellrasen gebildet. Auch nach 48 und 72 h waren noch keine Zellen angewachsen.

5 In dem unter 3.) beschriebenen Ansatz war der Zustand der Zellkultur wie in der unter 1.) beschriebenen Kontrolle.

Diese Untersuchung zeigt deutlich, daß das Beschichten der „medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe mit Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester das Wachstum der Zellen verhindert.

10 **Beispiel 5:**

Die therapeutische Wirksamkeit einer dünnen, nach Beispiel 2 hergestellten, auf die innere Oberfläche einer Glasschale aufgebrachten Schicht Poly-2-cyanoacrylsäurebutylester wird wie folgt gezeigt:

- 15 1.) A10-Zellen (glatte Muskelzellen) werden in einer sterilen Glasschale (Durchmesser 4 cm; Höhe 1.5 cm) in Kultur gebracht (30.000 Zellen pro Ansatz; DMEM-Medium mit 10% fötalem Kälberserum; 37° Celsius; 5% Kohlendioxid). Dieser Ansatz dient als Kontrolle ohne Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester.
- 20 2.) Aus einer Lösung von 0.4 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester in THF werden 0.5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporiert, um einen dünnen Film aus 1,8 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 25 3.) Aus einer Lösung von 0,04 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester in THF werden 0,5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporiert, um einen dünnen Film aus 0,18 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.
- 30 4.) Aus einer Lösung von 0,004 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester in THF werden 0,5 ml in eine Glasschale pipettiert. Das THF wird bei Raumtemperatur evaporiert, um einen dünnen Film aus 0,018 mg Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester

in der Glasschale abzuscheiden. Danach wurden die kultivierten A10-Zellen in diese Kulturschale überführt.

Der Zustand der Zellen in den Ansätzen 1.) bis 4.) wurde nach 24 h, 48 h und 72 h 5 kontrolliert. Als Kriterium zur Bewertung des Zustandes der Zellkulturen diente die Anzahl der lebenden und toten Zellen, deren Anzahl lichtmikroskopisch bestimmt wurde.

Es ergaben sich folgende Befunde:

- 10 In dem unter 1.) beschriebenen Ansatz sind die Zellen in der Glasschale gut angewachsen. Es hat sich ein „nahezu homogener“ Zellrasen gebildet.
In dem unter 2.) und 3.) beschriebenen Ansätzen sind keine Zellen angewachsen.
In dem unter 4.) beschriebenen Ansatz hat sich ein „weniger dichter“ Zellrasen (im Vergleich zur Kontrolle 1.) gebildet.

15

Diese Untersuchung zeigt deutlich, daß mit einer dünnen Schicht Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester das Wachstum der A10-Zellen wirkungsvoll und dosisabhängig verhindert werden kann.

20 **Beispiel 6:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymeren unter Verwendung eines das Polymer enthaltenen „Kits“.

- Der Kit besteht aus einem Glasvial (25 ml Inhalt; mit wieder verschließbarer Kappe) enthaltend eine 0.6 % (w/w) Poly-2-cyanoacrylsäurebutytester (hergestellt nach Beispiel 25 1.) in THF. Das medizinische Implantat (ein Stent mit metallischem Grundkörper) wird aus seiner Verpackung entfernt und unter sterilen Bedingungen in das „Kit-Vial“ mit der Polymerlösung eingebracht. Das Vial wird verschlossen und mehrfach leicht geschüttelt, um den Stent gleichmäßig mit Polymerlösung zu benetzen. Danach wird der Stent unter sterilen Bedingungen aus dem Vial entnommen und unter sterilen Bedingungen 30 getrocknet. Der Stent ist jetzt mit Polymer beschichtet und einsatzbereit.

Beispiel 7:

Zur Beschichtung einer Probe aus „medical grade“ Nirosta-Stahl mit dem nach Beispiel 1 hergestellten Polymer wird wie folgt vorgegangen:

- Die Polymerlösung befindet sich in einem engen zylinderförmigen Gefäß. Die mit dem
5 Lösemittel THF gereinigten medical grade“ Nirosta-Stahl-Proben werden in die moderat viskose Polymerlösung eingetaucht und nach kurzer Inkubationszeit (ca. 10-15 sek) senkrecht mit ca. 1 cm/Sekunde herausgezogen. Überschüssige Polymerlösung tropft nach unten ab, während ein Flüssigkeitsfilm viskositätsbedingt auf der Oberfläche der medical grade“ Nirosta-Stahl-Probe verbleibt. Nach einer
10 Zwischentrocknung unter sterilen Bedingungen an Luft (20-22°C) wird ein zweiter Tauchvorgang in gleicher Weise durchgeführt. Nach erneuter Zwischentrocknung folgt ein dritter und letzter Tauchvorgang, worauf die „medical grade“ Nirosta-Stahl-Proben vollständig getrocknet werden. (Inkubation bei Raumtemperatur für 12 h). Eine sich anschließende lichtmikroskopische Untersuchung ergibt eine Schichtdicke
15 des abgeschiedenen Poly-2-cyanoacrylsäurebutytesterfilmes von ca. 50 µm.

Beispiel 8:

- 20 Herstellung von Polyethylcyanacrylat durch Polymerisation an Grenzflächen.

- Auf den Boden einer großen Kristallisierschale ($d = 47 \text{ cm}$) werden 5g Ethylcyanoacrylat (Fa. Sichel) durch schwenken gleichmäßig verteilt. Das Polymerisat wird 2 Tage offen stehengelassen und dann in THF durch leichtes
25 Erwärmen gelöst.

Beispiel 9:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Blend aus Polymer und Tensid

- 30 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5 %-ig) und nichtionischem Tensid (Synperonic NP20, ICI, 0,5 %-ig) in Methylenechlorid

hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 10:

- 5 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Blend aus Polymer und Tensid

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5 %-ig) und nichtionischem Tensid Triton X-100 (0,2 %) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3

- 10 beschrieben verwendet.

Beispiel 11:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 15 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5 %-ig) und nichtionischem Tensid Pluronic F127 in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

- 20 **Beispiel 12:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblends aus 2 Polymeren

- Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1, 5 %-ig) und nichtionischem Tensid Pluronic F68 in Methylenchlorid hergestellt. Diese
25 Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 13:

- 30 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,3%) und Polylactide-co-glycolide : Resomer RG503 (2,7%; Boehringer Ingelheim) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

5

Beispiel 14:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,6%) und

10 Poly-L-Lactide Resomer L 104 (2,4%; Boehringer Ingelheim) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 15:

15 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (0,6%) und Poly-D,L-Lactide Resomer R 503 (3,4%; Boehringer Ingelheim) in THF hergestellt.

20 Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 16:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

25 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (6,0%) Polyethylenglycol 5000 (0,18%; Fluka) in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

30

Beispiel 17:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 98 % Poly-e-caprolactone und 2 % Polyethylene glycol 5000 (Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in

- 5 Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 18:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- 10 Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%) und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 80 % Poly-e-caprolactone und 20% Polyethyleneglycol 5000 (Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

15

Beispiel 19:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%)
20 und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 70/30 D,L-Polylactide-co-glycolide und PEG5000 (Inherent Visc. = 0.68 dl/g, Birmingham Polymers), in Methylenchlorid hergestellt.

Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

25

Beispiel 20:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2 Polymeren

- Es wird unter sterilen Bedingungen 10 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (8%)
30 und einem AB-Blockcopolymer (2%), bestehend aus 70/30 D,L-Polylactide-co-glycolide und PEG5000 (Inherent Visc. = 0.94 dl/g, Birmingham Polymers), in THF hergestellt.

Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 21:

5 Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2
Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen 5 ml einer Lösung aus Polybutylcyanacrylat (15%)
in Methylenechlorid hergestellt. Zu dieser Lösung werden 5 ml einer weitere
10 Polymerlösung enthaltend PEG-Cyanacrylat hergestellt nach: Perrachia et al.
Macromolecules 30: 846-851 (1997) in THF zugegeben. Diese Mischung wird zur
Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben
verwendet.

15 **Beispiel 22:**

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymerblend aus 2
Polymeren

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (10%) und
Polyvinylkohol (0,85%) in Methylenechlorid hergestellt. Diese Mischung wird zur
20 Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben
verwendet.

Beispiel 23:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Gemisch aus
25 Polybutylcyanacrylat und einem Phospholipid.
Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (9,0%) und
dem Phospholipid DSPE-PEG5000 (Shearwater Polymers) in Methylenechlorid
hergestellt. Diese Mischung wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates
wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 24:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Gemisch aus Polybutylcyanacrylat und Palmitinsäure.

Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus 5 g Polybutylcyanacrylat und 0,5 g Palmitinsäure in 100 ml Methylenchlorid hergestellt. Diese Lösung wird zur

- 5 Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 25:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einer Polymermischung unter

- 10 Verwendung eines „Kits“.

Der Kit besteht aus einem Glasvial (25 ml Inhalt; mit wieder verschließbarer Kappe) enthaltend eine Polymergemischlösung hergestellt nach Beispiel 14 in THF. Das medizinische Implantat (ein Stent mit metallischem Grundkörper) wird aus seiner Verpackung entfernt und unter sterilen Bedingungen in das „Kit-Vial“ mit der

- 15 Polymergemischlösung eingebracht. Das Vial wird verschlossen und mehrfach leicht geschüttelt, um den Stent gleichmäßig mit Polymergemischlösung zu benetzen. Danach wird der Stent unter sterilen Bedingungen aus dem Vial entnommen und unter sterilen Bedingungen getrocknet. Der Stent ist jetzt mit Polymergemisch beschichtet und einsatzbereit.

20

Beispiel 26:

Beschichtung eines medizinischen Implantates mit einem Polymer und einem basischen Hilfsstoff zur Steuerung der Polymerdegradation.

- 25 Es wird unter sterilen Bedingungen eine Lösung aus Polybutylcyanacrylat (1,3%) in Methylenchlorid hergestellt. In dieser Lösung werden 0.15% hydrobisierte CaCO₃ Mikropartikel (Winnofil, Zeneca) mit einem Ultraturrax fein dispergiert. Diese Dispersion wird zur Beschichtung eines medizinischen Implantates wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

30

Patentansprüche

1. Medizinische Implantate, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren oder einem Polymergemisch beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen Polymethylenmalonsäureester enthält.
- 5 2. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus Metall oder einem Polymeren besteht.
3. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein Stent ist.
- 10 4. Medizinische Implantate gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung Polymere aus Cyanacrylatbutylester enthält.
- 5 5. Medizinische Implantate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus Polycyanacrylsäureester und mindestens einem weiteren Polymeren besteht.
- 15 6. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Polymerbeschichtung Substanzen enthalten sind, die den Abbau des Polymeren beeinflussen.
7. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung Kalziumcarbonat enthält.
- 20 8. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines dieser weiteren Polymere aus einer der nachfolgend aufgeführten Substanzgruppen stammt: Proteine (insbesondere Albumin, Gelatine, Fibrinogen, Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate (insbesondere quervernetzte Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke, oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene, Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly- ϵ -caprolacton, Polyorthoester, Polyurethane, Polyharnstoff, Polyethylenterephthalat, Polymethylenmalonsäureest.
- 25 30

Beispiel 27:

Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer

Es wird ein Methylenmalonsäuredimethylester nach De Kayser et. al. (J.Org.Chem. 5 53, 4859-4862, 1988) hergestellt. 3 g Monomer werden wie in Beispiel 1 polymerisiert. Es wird eine 2%-ige Lösung in THF hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 beschrieben verwendet.

Beispiel 28:

10 Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer.

Es werden 1 ml des Methylenmalonsäuredimethylesters aus Beispiel 26 wie bei Lescure et al. (Pharm. Research 11(9), 1270-1277 (1994) durch tropfenweise Zugabe in 100 ml 1%iger Dextranlösung (MW = 70.000 Sigma) bei pH = 5.5 unter rühren 15 polymerisiert. Die erhaltenen Nanopartikel werden 5 mal durch Zentrifugation gegen Wasser gewaschen, lyophilisiert und aus dem Lyophilisat eine 1%ige Polymerlösung in Methylenechlorid hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 verwendet.

Beispiel 29:

20 Beschichtung eines medizinischen Implantats mit einem Polymer

Es werden 1 ml des Butycyanoacrylat durch tropfenweise Zugabe in 100 ml 1%iger Dextranlösung (MW = 70.000 Sigma) bei pH = 2.5 unter rühren polymerisiert . Die erhaltenen Nanopartikel werden 5 mal durch Zentrifugation gegen Wasser gewaschen, 25 lyophilisiert und aus dem Lyophilisat eine 1%ige Polymerlösung in Methylenechlorid hergestellt und zur Beschichtung, wie in Beispiel 3 verwendet.

-19-

9. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgebrachte polymere Schicht mindestens einen Weichmacher enthält.
10. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher ein nichtionisches Tensid ist, insbesondere Nonylphenoxy-Polyethylenoxid (Synperonic NP20), Octoxynol (Triton X-100) oder Poloxamere (Pluronic F127 oder Pluronic F68).
11. Sterile Lösung eines Polymergemisches in einem speziellen Inkubationsgefäß zur Herstellung von medizinischen Implantaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10.
12. Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder Methylenmalonsäureestern zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate, welche die Proliferation von Zellen verhindern sollen.
13. Verfahren zur Herstellung medizinischer Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger oder das zu beschichtende medizinische Implantat oder der zu beschichtende Teil des medizinischen Implantates in eine Lösung eingetaucht wird, die Polymere aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester enthält, und dann aus dieser Lösung herausgezogen wird.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung neben den Polymeren aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester weitere Polymere enthält.
15. Verfahren zur Herstellung eines mit Polymer beschichteten medizinischen Implantates unter Verwendung einer sterilen Lösung gemäß Anspruch 11.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Int'l Application No
PCT/EP 99/06015

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 7 A61L27/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61L C08F C08L

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 727 230 A (ETHICON INC) 21 August 1996 (1996-08-21) page 2, line 36 - line 46 page 2, line 56 -page 3, line 36 page 4, line 13 - line 31 the claims ---	1,2,4-8, 13,14
X	WO 94 14390 A (ORBITAL IMPLANT TECH) 7 July 1994 (1994-07-07) page 9, line 3 - line 7 page 12, line 5 -page 13, line 36 claims 1,3-5,21,22,24-26,42,63,84,105 ---	1,2, 11-13,15
X	DE 19 28 104 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 2 January 1970 (1970-01-02) examples B,C,E,F,I the claims ---	1,5,6,8, 13,14
-/-		



Further documents are listed in the continuation of box C.



Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"S" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

26 November 1999

Date of mailing of the international search report

07/12/1999

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5618 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Thornton, S

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	GB 1 196 049 A (RABINOWITZ R) 24 June 1970 (1970-06-24) example 4 ---	1,2,4,13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199515 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-109588 XP002124006 & JP 07 031673 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 3 February 1995 (1995-02-03) abstract ---	1
A	US 5 792 106 A (MISCHE HANS A) 11 August 1998 (1998-08-11) the claims -----	1,3,4, 13,14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Interr. Application No.

PCT/EP 99/06015

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0727230	A 21-08-1996	US 5550172 A AU 4339096 A BR 9600353 A CA 2168822 A JP 8252306 A		27-08-1996 15-08-1996 27-01-1998 08-08-1996 01-10-1996
WO 9414390	A 07-07-1994	CA 2152617 A AU 3421293 A EP 0746270 A		07-07-1994 19-07-1994 11-12-1996
DE 1928104	A 02-01-1970	BE 758784 A CA 918343 A FR 2010088 A GB 1278479 A NL 6907988 A, B SE 380011 B US 3532674 A BE 764987 A US 3540126 A		16-04-1971 02-01-1973 13-02-1970 21-06-1972 08-12-1969 27-10-1975 06-10-1970 16-08-1971 17-11-1970
GB 1196049	A 24-06-1970	DE 1617972 A FR 7323 M		22-04-1971 06-10-1969
JP 7031673	A 03-02-1995	NONE		
US 5792106	A 11-08-1998	NONE		

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen
PCT/EP 99/06015

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 7 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierte Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L C08F C08L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 727 230 A (ETHICON INC) 21. August 1996 (1996-08-21) Seite 2, Zeile 36 - Zeile 46 Seite 2, Zeile 56 -Seite 3, Zeile 36 Seite 4, Zeile 13 - Zeile 31 Ansprüche ---	1,2,4-8, 13,14
X	WO 94 14390 A (ORBITAL IMPLANT TECH) 7. Juli 1994 (1994-07-07) Seite 9, Zeile 3 - Zeile 7 Seite 12, Zeile 5 -Seite 13, Zeile 36 Ansprüche 1,3-5,21,22,24-26,42,63,84,105 ---	1,2, 11-13,15
X	DE 19 28 104 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 2. Januar 1970 (1970-01-02) Beispiele B,C,E,F,I Ansprüche ---	1,5,6,8, 13,14
		-/-

Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"*&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26. November 1999

07/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl.
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thornton, S

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 196 049 A (RABINOWITZ R) 24. Juni 1970 (1970-06-24) Beispiel 4 ---	1,2,4,13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199515 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-109588 XP002124006 & JP 07 031673 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 3. Februar 1995 (1995-02-03) Zusammenfassung ----	1
A	US 5 792 106 A (MISCHE HANS A) 11. August 1998 (1998-08-11) Ansprüche -----	1,3,4, 13,14

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Intern PCT/EP 99/06015	als Aktenzeichen
---------------------------	------------------

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie		Datum der Veröffentlichung
EP 0727230 A	21-08-1996	US	5550172 A	27-08-1996
		AU	4339096 A	15-08-1996
		BR	9600353 A	27-01-1998
		CA	2168822 A	08-08-1996
		JP	8252306 A	01-10-1996

WO 9414390 A	07-07-1994	CA	2152617 A	07-07-1994
		AU	3421293 A	19-07-1994
		EP	0746270 A	11-12-1996

DE 1928104 A	02-01-1970	BE	758784 A	16-04-1971
		CA	918343 A	02-01-1973
		FR	2010088 A	13-02-1970
		GB	1278479 A	21-06-1972
		NL	6907988 A, B	08-12-1969
		SE	380011 B	27-10-1975
		US	3532674 A	06-10-1970
		BE	764987 A	16-08-1971
		US	3540126 A	17-11-1970

GB 1196049 A	24-06-1970	DE	1617972 A	22-04-1971
		FR	7323 M	06-10-1969

JP 7031673 A	03-02-1995	KEINE		

US 5792106 A	11-08-1998	KEINE		

PCT

WORLD INTELLECTUAL PROPERTY ORGANIZATION

International Office

INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED ACCORDING TO THE PATENT
COOPERATION TREATY (PCT)

- (51) International patent classification⁷: A61L 27/00 A1
- (11) International publication number: WO 00/15270
- (43) International publication date: March 23, 2000 (3/23/2000)
- (21) International file number: PCT/EP99/06015
- (22) International application date: August 18, 1999 (8/18/99)
- (30) Priority data: 198 43 254.2 September 10, 1998 (9/10/98) DE
- (71) Applicant (for all designated countries except the U.S.):
SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; Müllerstrasse 178, D-
13342 Berlin (DE).
- (72) Inventors; and
- (75) Inventors/Applicants (only for U.S.): PRIEWE, Jörg [DE/DE];
Kunkelstrasse 11, D-13347 Berlin (DE). HELDMANN, Dieter
[DE/DE]; Krefelder Strasse 3, D-10555 Berlin (DE). WINDT-
HANKE, Fred [DE/DE]; Steinkirchener Strasse 34, D-13435
Berlin (DE). BERNDORFF, Dietmar [DE/DE]; Eichenallee 42a,
D-16540 Hohen Neuendorf (DE).
- (81) Designated countries: AE, AL, AM, AU, AZ, BA, BB, BG, BR,
BY, CA, CN, CR, CU, CZ, DK, DM, EE, GD, GE, GH, GM, HR, HU,
ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KP, KR, KZ, LC, LK, LR, LS, LT,
LV, MD, MG, MK, MN, MW, MX, NO, NZ, PL, RO, RU, SG, SI, SK,
SL, TJ, TM, TR, TT, UA, UG, US, UZ, VN, YU, ZA, ZW, European
Patent (AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT,
LU, MC, NL, PT, SE).

09/786549

JC02 Rec'd PCT/PTO 07 MAR 2001

FOR INFORMATION ONLY

Codes used for identifying PCT member countries on the head sheets of the publications of international applications according to the PCT.

AL	Albania
AM	Armenia
AT	Austria
AU	Australia
AZ	Azerbaijan
BA	Bosnia-Herzegovina
BB	Barbados
BE	Belgium
BF	Burkina Faso
BG	Bulgaria
BJ	Benin
BR	Brazil
BY	Belarus
CA	Canada
CF	Central African Republic
CG	Congo
CH	Switzerland
CI	Ivory Coast
CM	Cameroon
CN	China
CU	Cuba
CZ	The Czech Republic
DE	Germany
DK	Denmark
EE	Estonia
ES	Spain
FI	Finland
FR	France
GA	Gabon
GB	United Kingdom
GE	Georgia
GH	Ghana
GN	Guinea
GR	Greece
HU	Hungary
IE	Ireland
IL	Israel
IS	Iceland
IT	Italy
JP	Japan
KE	Kenya
KG	Kyrgyzstan
KP	Democratic People's Republic of Korea
KR	Republic of Korea
KZ	Kazakhstan

09/786549

JC02 Rec'd PCT/PTO 07 MAR 2001

LC St. Lucia
LI Liechtenstein
LK Sri Lanka
LR Liberia

LS Lesotho
LT Lithuania
LU Luxembourg
LV Latvia
MC Monaco
MD Republic of Moldova
MG Madagascar
MK the former Yugoslavian Republic of Macedonia
ML Mali
MN Mongolia
MR Mauritania
MW Malawi
MX Mexico
NE Niger
NL The Netherlands
NO Norway
NZ New Zealand
PL Poland
PT Portugal
RO Romania
RU Russian Federation
SD Sudan
SE Sweden
SG Singapore

SI Slovenia
SK Slovakian Republic
SN Senegal
SZ Swaziland
TD Chad
TG Togo
TJ Tajikistan
TM Turkmenistan
TR Turkey
TT Trinidad and Tobago
UA The Ukraine
UG Uganda
US United States of America
UZ Uzbekistan
VN Vietnam
YU Yugoslavia
ZW Zimbabwe

T16

VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

REC'D 22 NOV 2000

WIPO

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51573AWOM1XX00-P	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsbericht (Formblatt PCT/IPEA/416)
Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06015	Internationales Anmeldedatum(<i>Tag/Monat/Jahr</i>) 18/08/1999	Prioritätsdatum (<i>Tag/Monat/Tag</i>) 10/09/1998
Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61L27/00		
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		
<p>1. Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationale vorläufigen Prüfung beauftragte Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.</p> <p>2. Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.</p> <p><input checked="" type="checkbox"/> Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).</p> <p>Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.</p>		
<p>3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:</p> <ul style="list-style-type: none"> I <input checked="" type="checkbox"/> Grundlage des Berichts II <input type="checkbox"/> Priorität III <input type="checkbox"/> Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erforderliche Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit IV <input checked="" type="checkbox"/> Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung V <input checked="" type="checkbox"/> Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erforderliche Tätigkeit und der gewerbliche Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung VI <input type="checkbox"/> Bestimmte angeführte Unterlagen VII <input type="checkbox"/> Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung VIII <input type="checkbox"/> Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung 		

Datum der Einreichung des Antrags 19/02/2000	Datum der Fertigstellung dieses Berichts 20.11.2000
Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465	Bevollmächtigter Bediensteter Laffargue-Haak, T Tel. Nr. +49 89 2399 8009



INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06015

I. Grundlage des Berichts

1. Dieser Bericht wurde erstellt auf der Grundlage (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigefügt, weil sie keine Änderungen enthalten.*):

Beschreibung, Seiten:

1-17 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-15 eingegangen am 24/08/2000

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen Behörde in der Sprache: , zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- Die Erklärung, dass das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- Die Erklärung, dass die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- Beschreibung, Seiten:
- Ansprüche, Nr.:
- Zeichnungen, Blatt:

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06015

5. Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

IV. Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung

1. Auf die Aufforderung zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren hat der Anmelder:
- die Ansprüche eingeschränkt.
 - zusätzliche Gebühren entrichtet.
 - zusätzliche Gebühren unter Widerspruch entrichtet.
 - weder die Ansprüche eingeschränkt noch zusätzliche Gebühren entrichtet.
2. Die Behörde hat festgestellt, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nicht erfüllt ist, und hat gemäß Regel 68.1 beschlossen, den Anmelder nicht zur Einschränkung der Ansprüche oder zur Zahlung zusätzlicher Gebühren aufzufordern.
3. Die Behörde ist der Auffassung, daß das Erfordernis der Einheitlichkeit der Erfindung nach den Regeln 13.1, 13.2 und 13.3
- erfüllt ist
 - aus folgenden Gründen nicht erfüllt ist:
siehe Beiblatt
4. Daher wurde zur Erstellung dieses Berichts eine internationale vorläufige Prüfung für folgende Teile der internationalen Anmeldung durchgeführt:
- alle Teile.
 - die Teile, die sich auf die Ansprüche Nr. beziehen.

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

Neuheit (N)

Ja: Ansprüche 3, 7-9
Nein: Ansprüche 1, 2, 4-6, 8, 11-15

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06015

Erfinderische Tätigkeit (ET) Ja: Ansprüche 1-15
Nein: Ansprüche

Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) Ja: Ansprüche 1-15
Nein: Ansprüche

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

Zu Punkt IV

Der Gegenstand der unabhängigen Ansprüche 1, 11, 12, 13 und 15 ist bereits teilweise bekannt (siehe die Gründe für diesen Einwand). Die erforderliche Einheitlichkeit der Erfindung (Regel 13.1 PCT) ist damit insofern nicht mehr gegeben, als zwischen den Gegenständen der Gruppen kein technischer Zusammenhang im Sinne der Regel 13.2 PCT besteht, der in einem oder mehreren gleichen oder entsprechenden besonderen technischen Merkmalen zum Ausdruck kommt.

Die verschiedenen Gruppen von Erfindungen sind :

1. Medizinische Implantate beschichtet mit **Polycyanacrylsäureester** enthaltenden Polymeren (Ansprüche 1-3 (teils), 4, 5-8 (teils), 9, 10 und 11-15 (teils) ;
2. Medizinische Implantate beschichtet mit Polymeren, die **Polymethylenmalonsäureester** enthalten (Ansprüche 1-3 (teils), 5-8 (teils) und 11-15 (teils) ;
3. Medizinische Implantate beschichtet mit **Polymergemische** (Ansprüche 1-15).

Aus den folgenden Gründen hängen diese Gruppen nicht so zusammen, daß sie eine einzige allgemeine erfinderische Idee verwirklichen (Regel 13.1 PCT):

D2 offenbart mit Polycyanacrylsäureester beschichtete Medizinische Implantate.

Beschichtungen aus Polymergemische von Cyanacrylat und Methylenmalonsäureester (siehe Beschreibung, Seite 5, Z. 26-27) sind neu nach dem vorliegenden Stand der Technik.

Zu Punkt V

Neuheit

D1 beschreibt die Verwendung von Butyl-2-cyanoacrylaten-**Monomeren** (siehe S. 3, Z. 34-35) und Dimethylmethylidenmalonat (siehe S. 2, Z. 57 und Example 2, Z. 6) zur Beschichtung medizinischer Implantate. D3 offenbart die Anwendung von Ethyl-2-Cyanoacrylaten-**Monomeren** und Isobutyl-2-Cyanoacrylate-**Monomeren** zur Beschichtung von Stents (S. 320, "Selection of adhesive and PCTA balloon catheter"). Das Cyanacrylat-Monomer ist ein Klebstoff, der durch die schnelle Polymerisation des Cyanacrylates an der Luft das Implantat sicher an der richtigen Stelle festhält. Die Beschichtung des Implantates erfolgt mit dem unpolymerisierten, **monomeren** Cyanolacrylat, denn nur dieses hat die klebenden Eigenschaften. Diese Dokumente vorschreiben jedoch nicht die Gegenstände der unterliegenden Ansprüche 1-15, weil in der vorliegenden Anmeldung werden die Implantate mit bereits **polymerisiertem** Cyanacrylat beschichte.

D2 beschreibt die Verwendung von Cyanoacrylaten (siehe S. 12, Z. 13-16, Ansprüche 4, 5) zur Beschichtung medizinischer Implantate. Die Beschichtung kann auch Proteine wie Gelatine, Fibrinogen oder Collagen (siehe Ansprüche 6, 7) enthalten. Das Verfahren ist offenbar auf der Seite 13, Z. 34-36 und in Anspruch 43.

**INTERNATIONALER VORLÄUFIGER
PRÜFUNGSBERICHT - BEIBLATT**

Internationales Aktenzeichen PCT/EP99/06015

Die Gegenstände der Ansprüche 1, 2, 4-6, 8 und 11-15 sind deshalb vorbeschrieben. Das Zweck eines **Produktes** ("für die Behandlung proliferativer Erkrankungen") kann nicht als neues Technisches Merkmal dienen. Dies ist nur zulässig wenn der Anspruch auf eine **Verwendung** gerichtet ist (s.g. zweiter Medizinische Verwendung).

Erfinderische Tätigkeit

D2, angesehen als näheliegender Stand der Technik, unterschiedet sich von den vorliegenden Anmeldung durch ein völlig andere Verwendung von Polycyanacrylate beschichtete medizinische Implantate (Implantate für Einsetzung in die Augenhöhle). Die Aufgabe der Erfindung kann darin gesehen werden medizinische Implantate zur Verfügung zu stellen die bei der Behandlung proliferativer Erkrankungen eingesetzt werden können. D1-D3 geben keine Hinweise darauf, daß die dort beschriebene Implantate auch zur Behandlung proliferativer Erkrankungen geeignet sein und der Gegenstand der Ansprüche 1-15 beruht daher auf einer erforderlichen Tätigkeit.

Patentansprüche

1. Medizinische Implantate für die Behandlung proliferativer Erkrankungen, die aus einem Träger bestehen, der mit einem Polymeren oder einem Polymergemisch beschichtet ist, dadurch gekennzeichnet, daß das Polymergemisch einen Polycyanacrylsäureester oder einen Polymethylenmalonsäureester enthält.
- 5 2. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger aus Metall oder einem Polymeren besteht.
3. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger ein Stent ist.
- 10 4. Medizinische Implantate gemäß einem der vorangegangenen Ansprüche, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung Polymere aus Cyanacrylatbutylester enthält.
- 5 5. Medizinische Implantate gemäß einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung aus Polycyanacrylsäureester und mindestens einem weiteren Polymeren besteht.
- 15 6. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß in der Polymerbeschichtung Substanzen enthalten sind, die den Abbau des Polymeren beeinflussen.
7. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, daß die Beschichtung Kalziumcarbonat enthält.
- 20 8. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß mindestens eines dieser weiteren Polymere aus einer der nachfolgend aufgeführten Substanzgruppen stammt: Proteine (insbesondere Albumin, Gelatine, Fibrinogen, Fibrin, Hirudin, Heparin, Collagen, oder Immunoglobuline) sowie deren Derivate (insbesondere quervernetzte Polypeptide, Konjugate von Proteinen mit Polyethylenglykolen und anderen Polymeren), Pseudopolyaminosäuren, Stärke, oder Stärkederivate, Chitin, Chitosan, Pektin, Polymilchsäure, Polyglykolsäure, Polyhydroxybuttersäure, Polyester, Polycarbonate, Polyamide, Polyphosphazene, Polyvinylalkohol, Polyaminosäuren, Poly- ϵ -caprolacton, Polyorthoester,
- 25 9. Polyurethane, Polyharnstoff, Polyethylenterephthalat, Polymethylenmalonsäureester.
- 30

GEÄNDERTES BLATT

9. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß die aufgebrachte polymere Schicht mindestens einen Weichmacher enthält.
10. Medizinische Implantate gemäß Anspruch 9, dadurch gekennzeichnet, daß der Weichmacher ein nichtionisches Tensid ist, insbesondere Nonylphenoxy-
5 Polyethylenoxid, Octoxynol oder Poloxamere.
11. Sterile Lösung eines Polymergemisches in einem speziellen Inkubationsgefäß zur Herstellung von medizinischen Implantaten gemäß einem der Ansprüche 1 bis 10.
12. Verwendung von Polymeren aus Cyanacrylaten und/oder Methylenmalonsäureestern zur Beschichtung medizinischer Geräte und Implantate,
10 welche die Proliferation von Zellen verhindern sollen.
13. Verfahren zur Herstellung medizinischer Implantate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Träger oder das zu beschichtende medizinische Implantat oder der zu beschichtende Teil des medizinischen Implantates in eine Lösung eingetaucht wird, die Polymere aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester
15 enthält, und dann aus dieser Lösung herausgezogen wird.
14. Verfahren gemäß Anspruch 13, dadurch gekennzeichnet, daß die Lösung neben den Polymeren aus Cyanacrylat und/oder Methylenmalonsäureester weitere Polymere enthält.
15. Verfahren zur Herstellung eines mit Polymer beschichteten medizinischen
20 Implantates unter Verwendung einer sterilen Lösung gemäß Anspruch 11.

25

30

**VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT
AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS**

PCT

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

(Artikel 18 sowie Regeln 43 und 44 PCT)

Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 51573AW0M1XX	WEITERES VORGEHEN	siehe Mitteilung über die Übermittlung des internationalen Recherchenberichts (Formblatt PCT/ISA/220) sowie, soweit zutreffend, nachstehender Punkt 5
Internationales Aktenzeichen PCT/EP 99/ 06015	Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 18/08/1999	(Frühestes) Prioritätsdatum (Tag/Monat/Jahr) 10/09/1998
Anmelder SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT et al.		

Dieser internationale Recherchenbericht wurde von der Internationalen Recherchenbehörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 18 übermittelt. Eine Kopie wird dem Internationalen Büro übermittelt.

Dieser internationale Recherchenbericht umfaßt insgesamt 3 Blätter.

Darüber hinaus liegt ihm jeweils eine Kopie der in diesem Bericht genannten Unterlagen zum Stand der Technik bei.

1. Grundlage des Berichts

- a. Hinsichtlich der **Sprache** ist die internationale Recherche auf der Grundlage der internationalen Anmeldung in der Sprache durchgeführt worden, in der sie eingereicht wurde, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

- Die internationale Recherche ist auf der Grundlage einer bei der Behörde eingereichten Übersetzung der internationalen Anmeldung (Regel 23.1 b)) durchgeführt worden.
- b. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbarten **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale Recherche auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das
- in der internationalen Anmeldung in Schriftlicher Form enthalten ist.
 - zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
 - bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
 - Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
 - Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfaßten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

2. **Bestimmte Ansprüche haben sich als nicht recherchierbar erwiesen** (siehe Feld I).

3. **Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung** (siehe Feld II).

4. Hinsichtlich der Bezeichnung der Erfindung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut von der Behörde wie folgt festgesetzt:

5. Hinsichtlich der Zusammenfassung

- wird der vom Anmelder eingereichte Wortlaut genehmigt.
- wurde der Wortlaut nach Regel 38.2b) in der in Feld III angegebenen Fassung von der Behörde festgesetzt. Der Anmelder kann der Behörde innerhalb eines Monats nach dem Datum der Absendung dieses internationalen Recherchenberichts eine Stellungnahme vorlegen.

6. Folgende Abbildung der Zeichnungen ist mit der Zusammenfassung zu veröffentlichen: Abb. Nr. _____

- wie vom Anmelder vorgeschlagen
- weil der Anmelder selbst keine Abbildung vorgeschlagen hat.
- weil diese Abbildung die Erfindung besser kennzeichnet.
- keine der Abb.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06015

A. KLASSEFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES
IPK 7 A61L27/00

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)
IPK 7 A61L C08F C08L

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der Internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP 0 727 230 A (ETHICON INC) 21. August 1996 (1996-08-21) Seite 2, Zeile 36 – Zeile 46 Seite 2, Zeile 56 – Seite 3, Zeile 36 Seite 4, Zeile 13 – Zeile 31 Ansprüche ----	1,2,4-8, 13,14
X	WO 94 14390 A (ORBITAL IMPLANT TECH) 7. Juli 1994 (1994-07-07) Seite 9, Zeile 3 – Zeile 7 Seite 12, Zeile 5 – Seite 13, Zeile 36 Ansprüche 1,3-5,21,22,24-26,42,63,84,105 ----	1,2, 11-13,15
X	DE 19 28 104 A (MINNESOTA MINING AND MANUFACTURING COMPANY) 2. Januar 1970 (1970-01-02) Beispiele B,C,E,F,I Ansprüche ----	1,5,6,8, 13,14

 Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen Siehe Anhang Patentfamilie

° Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

26. November 1999

07/12/1999

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax: (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Thornton, S

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 99/06015

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	GB 1 196 049 A (RABINOWITZ R) 24. Juni 1970 (1970-06-24) Beispiel 4 ----	1, 2, 4, 13
X	DATABASE WPI Section Ch, Week 199515 Derwent Publications Ltd., London, GB; Class A96, AN 1995-109588 XP002124006 & JP 07 031673 A (ASAHI OPTICAL CO LTD), 3. Februar 1995 (1995-02-03) Zusammenfassung ----	1
A	US 5 792 106 A (MISCHE HANS A) 11. August 1998 (1998-08-11) Ansprüche -----	1, 3, 4, 13, 14

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 99/06015

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP 0727230	A	21-08-1996	US	5550172 A	27-08-1996
			AU	4339096 A	15-08-1996
			BR	9600353 A	27-01-1998
			CA	2168822 A	08-08-1996
			JP	8252306 A	01-10-1996
WO 9414390	A	07-07-1994	CA	2152617 A	07-07-1994
			AU	3421293 A	19-07-1994
			EP	0746270 A	11-12-1996
DE 1928104	A	02-01-1970	BE	758784 A	16-04-1971
			CA	918343 A	02-01-1973
			FR	2010088 A	13-02-1970
			GB	1278479 A	21-06-1972
			NL	6907988 A,B	08-12-1969
			SE	380011 B	27-10-1975
			US	3532674 A	06-10-1970
			BE	764987 A	16-08-1971
			US	3540126 A	17-11-1970
GB 1196049	A	24-06-1970	DE	1617972 A	22-04-1971
			FR	7323 M	06-10-1969
JP 7031673	A	03-02-1995	NONE		
US 5792106	A	11-08-1998	NONE		

091786549

Translation

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

(PCT Article 36 and Rule 70)

Applicant's or agent's file reference 51573AWOM1XX00-P	FOR FURTHER ACTION	See Notification of Transmittal of International Preliminary Examination Report (Form PCT/IPEA/416)
International application No. PCT/EP99/06015	International filing date (<i>day/month/year</i>) 18 August 1999 (18.08.99)	Priority date (<i>day/month/year</i>) 10 September 1998 (10.09.98)
International Patent Classification (IPC) or national classification and IPC A61L 27/00		
Applicant SCHERING AKTIENGESELLSCHAFT		

1. This international preliminary examination report has been prepared by this International Preliminary Examining Authority and is transmitted to the applicant according to Article 36.
2. This REPORT consists of a total of 6 sheets, including this cover sheet.

This report is also accompanied by ANNEXES, i.e., sheets of the description, claims and/or drawings which have been amended and are the basis for this report and/or sheets containing rectifications made before this Authority (see Rule 70.16 and Section 607 of the Administrative Instructions under the PCT).

These annexes consist of a total of 2 sheets.

3. This report contains indications relating to the following items:

- I Basis of the report
- II Priority
- III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- IV Lack of unity of invention
- V Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- VI Certain documents cited
- VII Certain defects in the international application
- VIII Certain observations on the international application

Date of submission of the demand 19 February 2000 (19.02.00)	Date of completion of this report 20 November 2000 (20.11.2000)
Name and mailing address of the IPEA/EP	Authorized officer
Facsimile No.	Telephone No.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/06015

I. Basis of the report

1. This report has been drawn on the basis of (*Replacement sheets which have been furnished to the receiving Office in response to an invitation under Article 14 are referred to in this report as "originally filed" and are not annexed to the report since they do not contain amendments.*):

- the international application as originally filed.
- the description, pages 1-17, as originally filed,
pages _____, filed with the demand,
pages _____, filed with the letter of _____,
pages _____, filed with the letter of _____.
- the claims, Nos. _____, as originally filed,
Nos. _____, as amended under Article 19,
Nos. _____, filed with the demand,
Nos. 1-15, filed with the letter of 24 August 2000 (24.08.2000),
Nos. _____, filed with the letter of _____.
- the drawings, sheets/fig _____, as originally filed,
sheets/fig _____, filed with the demand,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____,
sheets/fig _____, filed with the letter of _____.

2. The amendments have resulted in the cancellation of:

- the description, pages _____
- the claims, Nos. _____
- the drawings, sheets/fig _____

3. This report has been established as if (some of) the amendments had not been made, since they have been considered to go beyond the disclosure as filed, as indicated in the Supplemental Box (Rule 70.2(c)).

4. Additional observations, if necessary:

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No.

PCT/EP99/06015

IV. Lack of unity of invention

1. In response to the invitation to restrict or pay additional fees the applicant has:

- restricted the claims.
- paid additional fees.
- paid additional fees under protest.
- neither restricted nor paid additional fees.

2. This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose, according to Rule 68.1, not to invite the applicant to restrict or pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rules 13.1, 13.2 and 13.3 is

- complied with.
- not complied with for the following reasons:

See annex

4. Consequently, the following parts of the international application were the subject of international preliminary examination in establishing this report:

- all parts.
- the parts relating to claims Nos. _____

Supplemental Box
(To be used when the space in any of the preceding boxes is not sufficient)

Continuation of: IV.3

The subject matter of independent Claims 1, 11, 12, 13 and 15 is already known in part (see the reasons for this objection). The requisite unity of invention (PCT Rule 13.1) is thus not established since there is no technical connection between the subject matter of the groups (PCT Rule 13.2) involving one or more of the same or corresponding special technical features.

The different groups of invention are:

1. Medical implants coated with polymers containing **polycyanoacrylic acid esters** (Claims 1-3 (in part), 4, 5-8 (in part), 9, 10 and 11-15 (in part));
2. Medical implants coated with polymers containing **polymethylene malonic acid esters** (Claims 1-3 (in part), 5-8 (in part) and 11-15 (in part));
3. Medical implants coated with **polymer mixtures** (Claims 1-15).

For the following reasons these groups are not so linked as to involve a common general inventive concept (PCT Rule 13.1):

D2 discloses medical implants coated with **polycyanoacrylic acid esters**.

Coatings of polymer mixtures of cyanoacrylate and methylene malonic acid esters (see description, page 5, lines 26-27) are novel over the available prior art.

INTERNATIONAL PRELIMINARY EXAMINATION REPORT

International application No. PCT/EP 99/06015
--

V. Reasoned statement under Article 35(2) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Claims	3, 7-9	YES
	Claims	1, 2, 4-6, 8, 11-15	NO
Inventive step (IS)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO
Industrial applicability (IA)	Claims	1-15	YES
	Claims		NO

2. Citations and explanations

Novelty

D1 describes the use of butyl-2-cyanoacrylate **monomers** (see page 3, lines 34-35) and dimethylmethyldene malonate (see page 2, line 57 and Example 2, line 6) for coating medical implants. D3 discloses the use of ethyl-2-cyanoacrylate **monomers** and isobutyl-2-cyanoacrylate **monomers** for coating stents (page 320: "Selection of adhesive and PCTA balloon catheter"). The cyanoacrylate monomer is an adhesive that secures the implant in the correct place since the cyanoacrylate polymerises quickly in the air. The implant is coated with the unpolymerised, **monomeric** cyanolacrylate, since this alone has the adhesive properties. These documents do not, however, prescribe the subject matter of the present Claims 1-15, because in the present application the implants are coated with already **polymerised** cyanoacrylate.

D2 describes the use of cyanoacrylates (see page 12, lines 13-16, Claims 4, 5) for coating medical implants. The coating can also contain proteins such as gelatine, fibrinogen or collagen (see Claims 6, 7). The method is disclosed on page 13, lines 34-36 and in Claim 43. The subject matter of Claims 1, 2, 4-6, 8 and 11-15 is

thus already described. The purpose for which a **product** is intended ("for treating proliferative diseases) cannot be a novel technical feature. This is only allowable if the claim concerns a **use** (so-called second medical use).

Inventive step

D2, considered the closest prior art, differs from the present application in that the medical implant coated with polycyanoacrylate is intended for a completely different use (an implant for introduction in the eye sockets). The problem addressed by the invention can be considered that of providing medical implants which can be used to treat proliferative diseases. D1-D3 do not suggest that the implants described therein are also suitable for treating proliferative diseases and the subject matter of Claims 1-15 therefore involves an inventive step.